

Ан.А. Яремчук¹, О.М. Хишова¹, Н.П. Половко²**ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН В ПЕРВОЙ ФАЗЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА**¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Статья посвящена обоснованию состава мази для лечения первой фазы раневого процесса и других заболеваний, характеризующихся наличием экссудата.

Представлены экспериментальные данные изучения осмотической активности и реологических свойств многокомпонентной мази, содержащей в своем составе в качестве действующих веществ бензалкония хлорид, декспантенол и левомицетин. Основой мази является сплав макрогала-1500 и макрогала-400 в различных соотношениях.

На основании результатов подобран и обоснован оптимальный состав основы мази.

Ключевые слова: бензалкония хлорид, декспантенол, левомицетин, раневой процесс, макрогал-1500, макрогал-400, осмотическое давление, осмотическая активность, реологические свойства, реограмма.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из главных проблем в хирургии и дерматологии является рациональное лечение гнойно-воспалительных заболеваний кожи и послеоперационных гнойных осложнений. Благодаря совершенствованию научных представлений о раневом процессе, а также динамичному развитию хирургии и химиотерапии постоянно предъявляются новые требования к алгоритму лечения раневого процесса [1].

Раневой процесс – это сложный комплекс биологических реакций организма на рану, протекающий с определенной цикличностью [2].

Течение раневого процесса обычно разделяют на три фазы:

1. Гнойно-некротическая фаза, характеризующаяся наличием некротических тканей и гнойного содержимого в ране.

2. Фаза грануляции, характеризующаяся очищением раны от гнойно-некротического содержимого и образованием в ней грануляционной ткани, постепенно заполняющей полость раны.

3. Фаза эпителизации раневой поверхности и реорганизации рубца [1-3].

В настоящее время современные методы местного лечения ран предусматривают выбор лекарственных средств (ЛС) в зависимости от задач терапии с учетом фазы раневого процесса ввиду их полной

патогенетической разнонаправленности [1,4].

Развитие гнойно-воспалительного процесса в ране происходит в результате травмирующего воздействия и нарушения иммунолейкоцитарного барьера экзо- и эндотоксинами бактерий, а также протеолитическими ферментами и гиалуронидазой, вызывающей деполимеризацию основного вещества соединительной ткани. Данные процессы способствуют проникновению возбудителей инфекции вглубь раны, разрушению клеток с выделением протеолитических, гидролитических и других ферментов, обуславливающих расстройство региональной микроциркуляции и оказывающих повреждающее действие на ткани с образованием первичных некрозов.

Нарушение обменных процессов в тканях раны с накоплением недоокисленных продуктов и прогрессирующая локальная гипоксия способствуют развитию ацидоза, гиперкалиемии, увеличению осмотического давления и гипергидратации тканей. Результатом этих реакций является развитие вторичных некрозов [3,5].

Мази, используемые в I фазе раневого процесса, должны обладать широким спектром антимикробного действия (с антибактериальной, антикандидозной, антимикотической и вирулоцидной активностью); осмотическими свойствами, чтобы поглощать раневой экссудат и способствовать уменьшению отека; обеспечивать

проникновение ЛС в зону повреждения для создания терапевтической эффективности, при этом проникновение в кровь должно быть минимальным для снижения общих токсических эффектов; проявлять противовоспалительное и обезболивающее действие [1-3,6,7].

Среди мягких лекарственных средств для лечения I фазы раневого процесса преобладают мази.

Основы мазей можно классифицировать на гидрофобные, гидрофильные, эмульсионные типа м/в и в/м. Жировая основа (вазелин, ланолин) нарушает отток раневого отделяемого, препятствует высвобождению активных ингредиентов из мази и проникновению их вглубь тканей, что приводит к хронизации воспалительного процесса [8,9].

Для лечения гнойных ран в фазе воспаления целесообразно использовать мази на гидрофильной основе [8]. В качестве таких основ используется комбинация макрогенов с различной молекулярной массой, чаще 400 и 1500 (макроген-400 и макроген-1500). Макрогены являются производными оксида этилена и обладают выраженными осмотическими свойствами. Макроген-400 обладает проводниковым или пенетрирующим эффектом ЛС в ткани раны, где локализуются микроорганизмы, а макроген-1500 стабильно сохраняет первичную локализацию в ране, активно связывает раневую экссудат, оттягивая его в повязку, с которой он испаряется. Освободившиеся молекулы макрогена-1500 вновь присоединяют к себе воду, и процесс повторяется [3,6].

Целью нашей работы была разработка состава многокомпонентного ЛС на основе бензалкония хлорида, декспантенола и левомицетина для лечения гнойных ран, инфицированных ожогов и других заболеваний, характеризующихся наличием экссудативных выделений.

Декспантенол – производное пантотеновой кислоты, которая является водорастворимым витамином группы В, необходимым в качестве составной части кофермента А для углеводного, белкового и жирового обмена. Играет важную роль в процессе ацетилирования при глюконеогенезе, высвобождении энергии из углеводов, синтезе и расщеплении жирных кислот, синтезе стероидов и стероидных гормонов, ацетилхолина.

Пантотеновая кислота необходима для поддержания нормальной функции эпителия, повышение потребности в ней отмечается при повреждении кожных покровов или тканей. Стимулирует регенерацию кожи, нормализует клеточный метаболизм, увеличивает прочность коллагеновых волокон. Оказывает регенерирующее, слабое противовоспалительное, дерматопротективное действие, питает и смягчает кожу. При местном применении быстро абсорбируется и превращается в пантотеновую кислоту, связывается с белками плазмы (главным образом с бета-глобулином и альбумином) [9-11].

Левомицетин – синтетический антибиотик, который обладает широким спектром антимикробного действия, проявляет бактериостатический эффект. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микробов, риккетсий, спирохет и некоторых крупных вирусов; действует на штаммы бактерий, устойчивые к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам. Слабо активен в отношении кислотоустойчивых бактерий, синегнойной палочки, клостридий и простейших [12,13].

Бензалкония хлорид – антисептическое лекарственное средство, оказывает противогрибковое, антипротозойное, местное контрацептивное (сперматоцидное) действие; инактивирует вирус Herpes simplex. Проявляет бактерицидную активность в отношении стафилококков, стрептококков, грамотрицательных бактерий (кишечной и синегнойной палочек, протей, клебсиеллы и др.), анаэробных бактерий, грибов и плесеней. Действует на штаммы бактерий, устойчивых к антибиотикам и др. химиотерапевтическим лекарственным средствам; подавляет плазмокоагулазу и гиалуронидазу стафилококков. Предупреждает вторичное инфицирование ран госпитальными штаммами микроорганизмов [14,15].

Одними из основных параметров, характеризующих качество мягких лекарственных форм, являются их структурно-механические свойства, а в тех случаях, когда терапевтическая эффективность определяется осмотическими свойствами основы, соответственно и их абсорбционная способность [15]. Поэтому состав мази обосновывали на основании результатов реологических исследований.

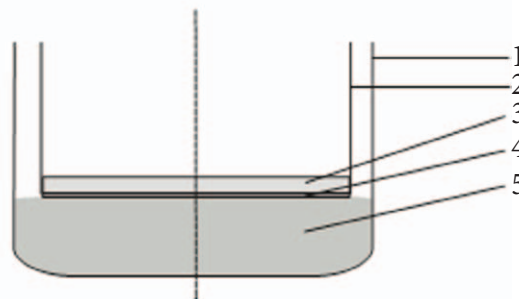
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осмотические свойства экспериментальных образцов мази изучали с помощью метода диализа через полупроницаемую мембрану. К нижнему отверстию внутреннего цилиндра диализной камеры прикрепляли полупроницаемую мембрану (целлофановая пленка марки В-8079 производства Черкасского завода химического волокна, ГОСТ 7730-89), толщина набухшей пленки 45 мкм, степень набухания 125%, степень пористости 6,25 г/мл [8]. Схема диализатора представлена на рис. 1.

Навеску исследуемого образца мази номинальной массой 10 г равномерным слоем наносили на поверхность полупроницаемой мембраны, площадь которой при диаметре цилиндра 50 мм составляла 1962,5 мм². Внутренний цилиндр вместе с образцом помещали в диализную камеру, в которую заранее наливали определенное количество воды очищенной. Измерение массы внутренних цилиндров проводили через каждые 60 мин. до установления постоянной массы, взвешивая на электронных весах с точностью до 0,01 г, предварительно убрав воду с наружной стороны камеры. Испытание проводили при температуре $37,0 \pm 1,0$ °С, используя термостат. Периодически объем воды очищенной в диализной камере доводили до исходного уровня. По разности массы между двумя взвешиваниями определяли количество поглощенной жидкости.

Реологические исследования проводили с помощью ротационного вискозиметра с коаксиальными цилиндрами BROOKFIELD HB DV-II PRO (США), который используется для изучения структурно-механических свойств неньютоновских жидкостей. Для исследуемых образцов строили реограммы – кривые текучести, которые отображают зависимость касательного напряжения сдвига (τ) от градиента скорости сдвига (D_r). Исходя из вида кривой текучести, определяли тип течения системы, структурную вязкость (η), предельное напряжение сдвига (τ), наличие тиксотропных свойств.

Температуру измерений поддерживали постоянной в широком диапазоне с помощью ультратермостата, который входит в комплектацию вискозиметра. Исследования проводили в диапазоне градиента скорости сдвига от $18,6 \text{ с}^{-1}$ до 300 с^{-1} при темпера-



- 1 – камера для диализа; 2 – внутренний цилиндр; 3 – навеска образца;
4 – полупроницаемая мембрана;
5 – вода очищенная

Рисунок 1 – Схема диализатора

турах 20°С и 34°С, которые соответствуют предполагаемым температурам проведения технологического процесса производства мазей, их хранения и использования.

Определение намазываемости исследуемых образцов проводили при скоростях сдвига 145,8; 218,7 и 243,0 с^{-1} и температуре 34°С. Данный диапазон скоростей позволяет инструментально моделировать процесс нанесения системы на кожный покров. Для каждой скорости сдвига брали новую навеску испытуемого образца. По данным строили реограммы течения экспериментальных образцов в координатах скорость сдвига - напряжение сдвига. Полученные реограммы наносили на графическое изображение реологического оптимума намазываемости для гидрофильных систем. Намазываемость испытуемых образцов считается удовлетворительной в том случае, если полученная реограмма течения полностью укладывается в площадь, ограниченную районом реологического оптимума намазываемости [16].

Определение экструзионной способности проводили при температуре 20°С. По полученным данным строили реограммы течения экспериментальных образцов в координатах скорость сдвига - напряжение сдвига. Полученные реограммы наносили на графическое изображение реологического оптимума экструзионной способности для гидрофильных систем. Экструзия испытуемых образцов считается удовлетворительной в том случае, если полученная реограмма течения не выходит за пределы площади, ограниченной районом реологического оптимума [16].

В качестве основы использовали сплав

макрогола-1500 и макрогола-400 в следующем соотношении: образец № 1 – 1:3; образец № 2 – 1:3,25; образец № 3 – 1:3,5; образец № 4 – 1:3,75; образец № 5 – 1:4;

образец № 6 – 1:4,25; образец № 7 – 1:4,5; образец № 8 – 1:4,75; образец № 9 – 1:5. Составы модельных образцов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Составы испытуемых образцов, количество вещества (грамм) на 100 грамм мази

Наименование ингредиентов	Образец								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Бензалкония хлорид	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Левомецетин	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Декспантенол	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Макрогол-1500	23,44	22,06	20,83	19,74	18,75	17,86	17,05	16,30	15,63
Макрогол-400	70,31	71,69	72,92	74,01	75,00	75,89	76,70	77,45	78,13

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для создания мазевой основы с заданными осмотическими свойствами и изучения закономерностей изменения этих свойств в зависимости от соотношения макрогола-1500 и макрогола-400 была изучена осмотическая активность испытуемых образцов мазей, которые содержат 0,75% левомецетина, 0,5% бензалкония хлорида и 5,0% декспантенола.

Необходимо отметить, что декспантенол является гигроскопичной субстан-

цией. Экспериментально установлено, что декспантенол абсорбирует до 190% воды очищенной по отношению к своей массе.

Результаты исследования осмотической активности и динамики абсорбции воды очищенной 9 испытуемых образцов и референтного ЛС – мази «Меколь-Боримед» (производства ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», серия № 591210, дата выпуска продукции 22.12.2010) представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Таблица 2 – Осмотическая активность экспериментальных образцов и мази «Меколь-Боримед» (n= 5)

Время, час	Образец									Мазь «Меколь-Боримед»
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	137,47 ±5,93	130,76 ±6,85	120,59 ±5,32	104,16 ±4,87	95,98 ±5,72	90,28 ±6,61	82,06 ±5,70	77,91 ±7,33	73,28 ±7,11	90,92 ±6,58
2	208,98 ±7,94	195,56 ±9,15	179,93 ±11,77	169,51 ±6,83	153,39 ±9,46	141,78 ±9,14	128,70 ±10,58	116,35 ±10,18	107,61 ±8,41	137,66 ±9,25
3	270,95 ±8,22	255,12 ±9,66	240,32 ±10,81	232,12 ±10,23	207,44 ±10,67	196,82 ±12,41	183,88 ±9,99	163,18 ±10,51	145,09 ±9,98	187,70 ±9,85
4	312,85 ±10,63	302,76 ±8,53	287,83 ±9,95	272,44 ±10,61	247,45 ±10,15	236,68 ±11,81	215,79 ±10,81	197,44 ±10,13	175,06 ±10,09	227,77 ±10,04
5	346,33 ±10,20	337,77 ±9,78	321,05 ±9,10	307,37 ±9,93	290,91 ±10,84	276,20 ±10,88	257,23 ±10,84	234,24 ±9,79	209,21 ±9,61	263,14 ±10,75
6	374,82 ±10,42	360,73 ±10,06	348,09 ±9,77	335,12 ±9,31	323,66 ±9,80	301,00 ±10,45	285,74 ±9,93	260,41 ±11,19	244,93 ±9,18	288,88 ±9,67
7	387,40 ±10,90	375,37 ±9,23	365,50 ±9,30	352,63 ±8,50	335,62 ±6,47	326,94 ±9,74	310,93 ±8,03	286,55 ±9,46	267,01 ±8,61	316,55 ±8,40
8	394,64 ±9,38	380,88 ±7,86	372,16 ±7,98	361,64 ±6,90	345,89 ±5,39	338,14 ±9,44	321,55 ±7,10	299,28 ±8,91	275,40 ±7,81	328,65 ±7,86
23	404,86 ±7,49	393,44 ±8,61	383,61 ±7,20	370,23 ±6,27	359,98 ±5,12	349,44 ±7,46	333,95 ±8,41	314,69 ±3,87	288,81 ±7,22	341,01 ±7,18
24	405,98 ±7,20	395,34 ±9,87	384,77 ±6,71	370,55 ±6,38	360,42 ±5,35	349,92 ±7,20	334,65 ±8,16	314,81 ±3,32	289,49 ±6,95	341,76 ±7,25

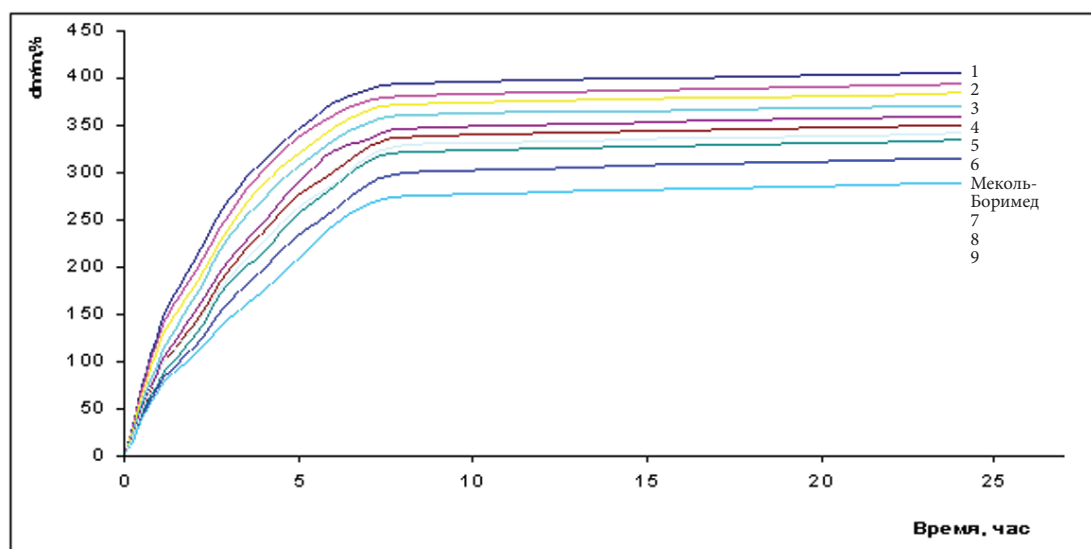


Рисунок 2 – Осмотическая активность экспериментальных образцов и мази «Меколь-Боримед»

Полученные результаты (рис. 2) свидетельствуют о высокой абсорбционной способности всех исследуемых образцов. Установлено, что с увеличением содержания макрогола-1500 в основе осмотическая активность мази возрастает. Графическое изображение демонстрирует, что образцы №6 и №7 близки к осмотической активности референтного ЛС, а образцы №8 и №9 обладают наименьшей абсорбционной способностью из разработанных основ.

С целью обоснования рационального состава мази нами проведены реологические исследования экспериментальных образцов, содержащих разное соотношение макрогола-1500 и макрогола-400 (составы приведены в таблице 1), а также лекарственного средства сравнения «Меколь-Боримед».

Для определения типа течения и наличия тиксотропности в зависимости от состава основы, т.е. соотношения макрогола-1500 и макрогола-400, строили полные реограммы течения образцов в диапазоне градиента скорости сдвига от $18,6 \text{ с}^{-1}$ до 93 с^{-1} (рис. 3).

Реограммы мазей свидетельствуют о том, что все образцы являются неньютоновскими жидкостями и имеют пластичный тип течения с тиксотропными свойствами. Отмечено изменение структурно-механических свойств при увеличении количества макрогола-1500 в основе – повышение вязкости и увеличение тиксотропности.

Ограниченные реограммы течения экспериментальных образцов в диапазоне градиента скорости сдвига от $18,6 \text{ с}^{-1}$

до 300 с^{-1} , представленные на рисунке 4, демонстрируют, что составы 1, 2 и 3 обладают высокими показателями вязкости и выходят за пределы реологического оптимума экструзионной способности. Значительное повышение вязкости обусловлено довольно высокой концентрацией в сплаве макрогола-1500.

Для оценки намазываемости экспериментальные образцы №4, №5, №6, №7 и референтное ЛС «Меколь-Боримед» исследовали с использованием трех уровней деформации ($145,8 \text{ с}^{-1}$, $218,7 \text{ с}^{-1}$, 243 с^{-1}). Образцы №1-3 не подвергали дальнейшим реологическим исследованиям, т.к. они обладают неудовлетворительной экструзией, а №8 и 9 – низкими осмотическими свойствами. На основании полученных значений напряжения сдвига для каждой скорости деформации строили ограниченные реограммы текучести, которые переносили в ограниченный реологический оптимум намазываемости гидрофильных систем – многоугольник АБВГДЕКЛМ [16].

Реограммы течения экспериментальных образцов и референтного ЛС представлены на рисунке 5, где номер соответствует номеру образца из таблицы 1, «М» – референтное ЛС «Меколь-Боримед», а индексы «а» и «б» обозначают промежуток времени измерения от прикладываемого напряжения сдвига через 2-3 секунды после включения прибора и через 14-15 секунд (среднее время распределения мази на коже), соответственно.

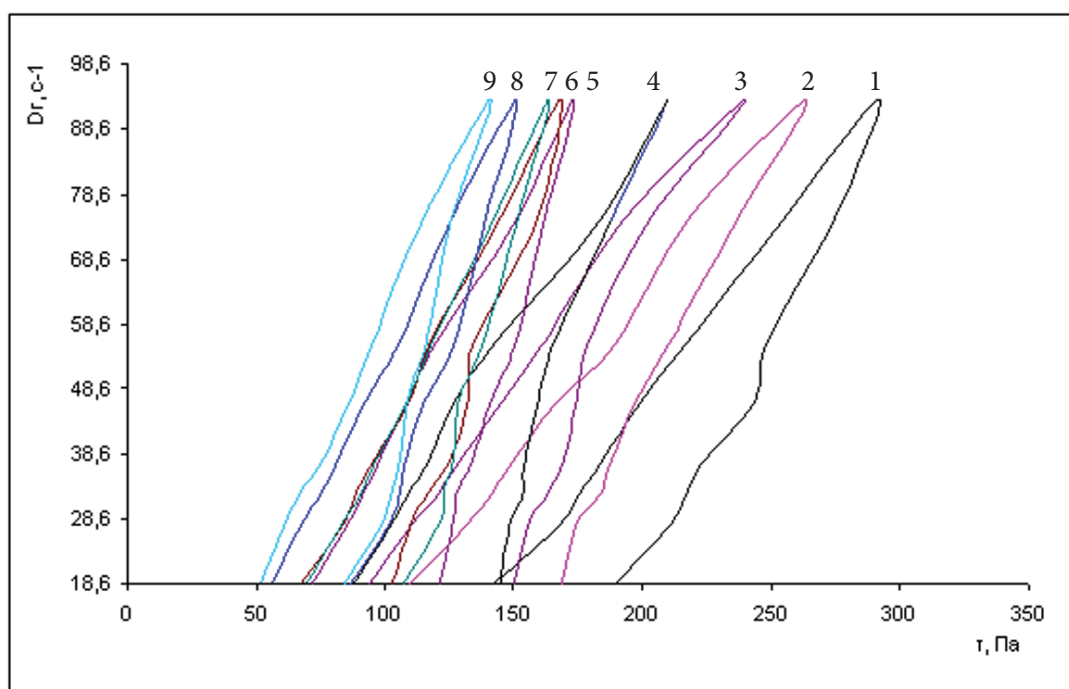
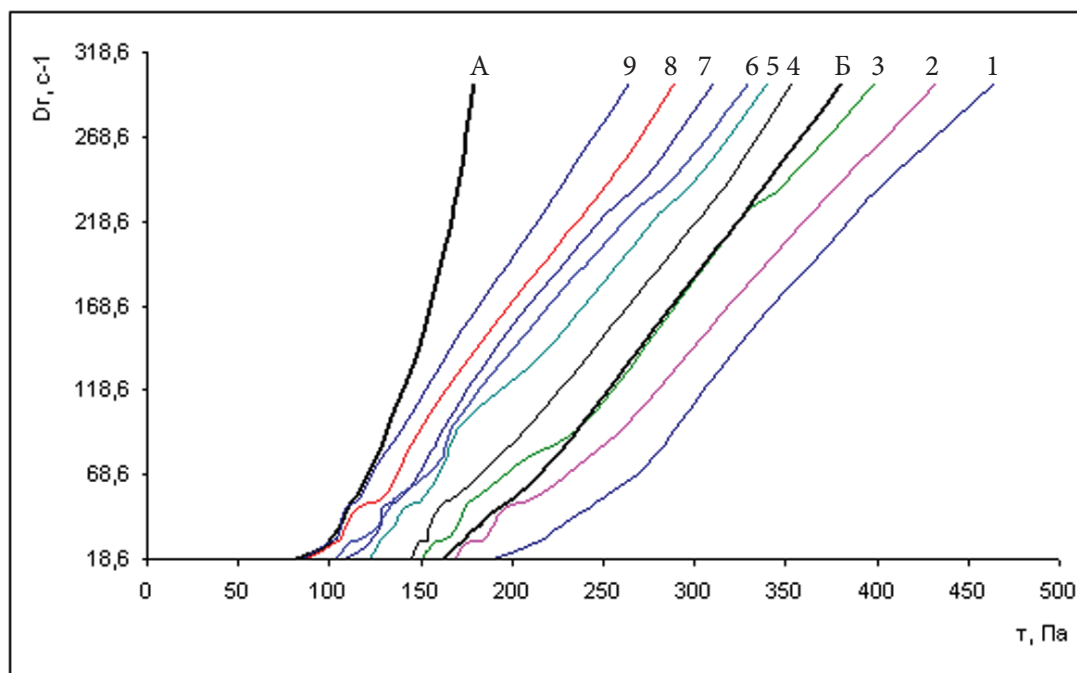


Рисунок 3 – Реограммы экспериментальных образцов мазей при 20 °С

Как видно из рисунка 5, экспериментальные образцы на макроглобульных основах №5, №6 и №7, так же как и референтное ЛС – мазь «Меколь-Боримед» - имеют удовлетворительную способность к намазыванию, о чем свидетельствует распо-

ложение кривых текучести исследуемых образцов в границах зоны реологического оптимума консистенции. Однако образцы № 4, 5 и 6 удовлетворительной намазываемостью обладают только по истечении определенного времени воздействия (14-



А – нижняя граница реологического оптимума,
Б – верхняя граница реологического оптимума.
Рисунок 4 – Реограммы образцов мазей при 20 °С

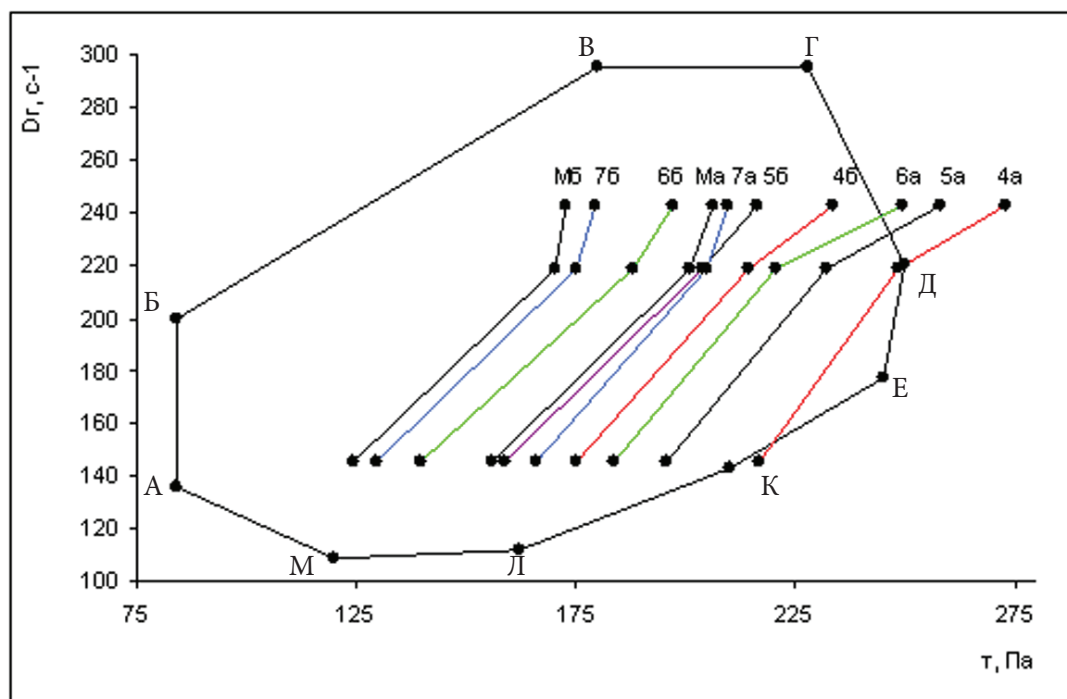


Рисунок 5 – Реограммы течения экспериментальных образцов и референтного ЛС при температуре 34 °С

15 сек). Как видим на ограниченных реограммах данных образцов, построенных по результатам, полученным сразу же после включения прибора, некоторые точки выходят за пределы оптимума. Таким образом, наиболее оптимальными реологическими свойствами обладает образец № 7. Намазывание данного образца на пораженную кожу, как и ЛС сравнения, будет субъективно ощущаться как удобный и легкий процесс, который не будет вызывать раздражений.

Таким образом, основа, которая содержит макрогол-1500 и макрогол-400 в соотношении 1:4,5 (7), обеспечит необходимые параметры технологического процесса и удовлетворительные потребительские свойства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучена зависимость осмотической активности многокомпонентной мази, содержащей бензалкония хлорид, левомицетин и декспантенол, основой которой является сплав макрогола-1500 и макрогола-400 в различных соотношениях. Установлено, что экспериментальные образцы обладают высокой абсорбционной способностью. Максимально соответствуют осмотической

активности ЛС сравнения - мази «Меколь-Боримед» - образцы, содержащие макрогол-1500 и макрогол-400 в соотношении 1:4,25 и 1:4,5.

2. Изучены реологические свойства мази в зависимости от соотношения макрогола-1500 и макрогола-400. Установлено, что оптимальными структурно-механическими параметрами – экструзией и намазываемостью - обладает образец, который содержит макрогол-1500 и макрогол-400 в соотношении 1:4,5.

3. На основании результатов исследования осмотических и реологических свойств обоснован состав мази, которая содержит 0,5% бензалкония хлорида, 0,75% левомицетина, 5,0% декспантенола, макрогол-1500 и макрогол-400 в соотношении 1:4,5.

SUMMARY

An.A. Yaremchuk, O.M. Khishova,
N.P. Polovko

THE MOTIVATION OF THE
COMPOSITION OF THE
MULTICOMPONENT OINTMENT FOR
TREATMENT OF THE FESTERING
WOUNDS IN THE FIRST PHASE OF
WOUND PROCESS

The article deals with justification of the formulation of the ointment for treatment of the first phase of wound process and other diseases characterized by occurrence of exudate.

Experimental data received during studying of osmotic activity and rheological properties of the multicomponent ointment containing Benzalkonium Chloride, Dexpanthenol, and Levomycetin as active pharmaceutical ingredients are presented. The ointment is based on the combination of Macrogol-1500 and Macrogol-400 in various proportions.

On the basis of the results the optimal formulation of ointment has been found and justified.

Keywords: Benzalkonium Chloride, Dexpanthenol, Levomycetin, wound process, Macrogol-1500, Macrogol-400, osmotic pressure, osmotic activity, rheological properties, rheogram.

ЛИТЕРАТУРА

1. Провизор // [Электронный ресурс] / – Харьков, 2007. – Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua/archive/2007/N15/process.php>. – Дата доступа: 01.05.2012.

2. Абаев, Ю.К. Раны и раневая инфекция: учеб. пособие / Ю.К. Абаев; МЗ РБ МГМИ – Минск, 2001. – 58 с.

3. Абаев, Ю.К. Медикаментозное лечение гнойных ран / Ю.К. Абаев // «Здравоохранение» – 2007. – № 8. – С. 28 – 33.

4. Совершенствование методов лечения гнойных раневых поверхностей / Я.О. Кузнецов [и др.] // Новости хирургии. – 2009. – Том 17. – №1. – С. 55 – 61.

5. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.

6. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : монография / Под ред. проф. И.М. Перцева. – Х. : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2003. – 288 с.

7. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Е.П. Безуглая [и др.]; под общ. ред. проф. Б.М. Даценка. – Киев: «Здоров'я», 1995. – 384 с.

8. Дмитриевский, Д. И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров: дис.... д-ра фарм. наук: 15.00.01 / Дмитриевский Д. И. – Х., 1985. – 400 с.

9. Лекарственные препараты в России:

справочник ВИДАЛЬ. – М.: АстраФарм-Сервис, 2007. – 1632 с.

10. Регистр лекарственных средств России РЛС® [Электронный ресурс] – Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. – Москва, 2012. – Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1704.htm. – Дата доступа: 01.05.2012.

11. Википедия – Свободная энциклопедия // – [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%BF%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BB>. – Дата доступа: 02.05.2012.

12. Справочник по лекарственным препаратам: в 2 ч. Ч.1. – Мн.: Интерпрес-сервис; Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. – 558 с.

13. Регистр лекарственных средств России РЛС® – Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента // [Электронный ресурс] – Москва, 2012. – Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_831.htm. – Дата доступа: 02.05.2012.

14. Компендиум. Лекарственные препараты / Специализированное медицинское интернет-издание для врачей, провизоров, фармацевтов, студентов медицинских и фармацевтических вузов. – Киев, 2011. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://compendium.com.ua/info/172213/universal_noe-agentstvo-pro-farma-virotek-intim. – Дата доступа: 03.05.2012.

15. Википедия – Свободная энциклопедия // – [Электронный ресурс] Режим доступа: http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%B0%D0%BB%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D1%85%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B4. – Дата доступа: 03.05.2012.

16. Аркуша, А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума концентраций: дис.... канд. фарм. наук: 15.00.01 / А. А. Аркуша. – Х., 1982. – 184 с.

Адрес для корреспонденции:

220024, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Корженевского, 22,
ООО «Фармтехнология»,
тел. раб.: 8 (017) 212-90-30
Яремчук Ан. А.

Поступила 23.05.2012 г.